



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LP2014PC00	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/PEA416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/011970	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 22.10.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 24.10.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07C67/03, C07D309/38, C07C69/738, C07C69/716		
Anmelder LONZA AG ET AL		
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 5 Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerisierter Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p>		
<p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Bescheids</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		
Datum der Einreichung des Antrags 24.05.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 08.02.2006 ✓	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter Kardinal, S Tel. +31 70 340-3483 	

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

 Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/011970

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
 - ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt*):

Beschreibung, Seiten

1, 2, 4-6, 8, 9	in der ursprünglich eingereichten Fassung
3, 7	eingegangen am 24.05.2005 mit Schreiben vom 24.05.2005

Ansprüche, Nr.

1-4	eingegangen am 24.05.2005 mit Schreiben vom 24.05.2005
-----	--

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
 - ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
 - ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/011970

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
- | | |
|--------------------------------|--------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-4 |
| | Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-4 |
| | Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-4 |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

1. Es wird auf folgende Dokumente verwiesen:

- D1: TETSURO SHIMO, KENICHI SOMEKAWA ET AL.: JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., Bd. 28, 1991, Seiten 1831-1833, XP002313237
- D2: WO 02/02547 A (MERCK FROSST CANADA INC ; LAU CHEUK KUN (CA); LI CHUN SING (CA); THERI) 10. Januar 2002
- D3: G. SOLLADIE ET AL.: TETRAHEDRON: ASYMMETRY., Bd. 7, Nr. 8, 1996, Seiten 2371-2379, XP002313238
- D4: W. T. BRADY ET AL.: JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., Bd. 20, 1983, Seiten 501-506, XP002313239

2. Änderungen

2.1 Die mit Schreiben vom 24.05.05 eingereichten Änderungen auf Seite 3 und 7 sowie in den Ansprüchen 1 und 2 gehen nicht über die ursprüngliche Anmeldung hinaus und stehen im Einklang mit Artikel 34(2)(b) PCT.

2.2 Der mit gleichem Schreiben in Anspruch 3 eingefügte Disclaimer stellt Neuheit über die zufällige Vorwegnahme in D1 her. D1 hat zur Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit keine Bedeutung. Die Änderung steht im Einklang mit Artikel 34(2)(b) PCT.

3. Neuheit

3.1 Die Ansprüche 1 und 2 beziehen sich auf Verfahren zur Herstellung von 6,6,6-Trihalo-3,5-dioxohexansäureestern (I) bzw. deren Enolethern (Ib) durch Alkylierung des entsprechenden 4-Hydroxy-6-Trihalomethyl-pyran-2-ons (II), Ringöffnung (Umesterung) mit Alkoholat und gegebenenfalls sauerkatalysierte Enoletherspaltung.

Das Dokument D2 zeigt (Seite 19 bzw. 34) eine andere Herstellung von 6,6,6-Trifluor-3,5-dioxohexansäure-tert-butylester durch Claisen-Kondensation von Trifluoressigsäure-(2,2,2-trifluorethyl)ester und tert-Butylacetoacetat über dessen

Dianion.

Das Dokument D3 zeigt (Seite 2372 unten bis 2373 oben) die Darstellung von 3,5-Dioxohexansäuremethylester durch Ringöffnung (Umesterung) von Dehydacetsäure mit Magnesiummethanolat. Diese Edukte und Produkte fallen nicht in den Bereich der Ansprüche 1 und 2.

Der Gegenstand der Ansprüche 1 und 2 ist somit neu (Artikel 33 (2) PCT).

3.2 Dokument D1 zeigt (Seite 1831, Schema 1, Verbindung 4) 4-Methoxy-6-tribrommethyl-pyran-2-on, welches aus dem Bereich des Anspruchs 3 durch einen Disclaimer ausgenommen ist.

Die in D2 und D3 eingesetzten Edukte unterscheiden sich strukturell vom Gegenstand des Anspruchs 3.

Der Gegenstand des Anspruchs 3 ist daher neu (Artikel 33 (2) PCT).

3.3 Das Dokument D4 zeigt (Seite 504, Tabelle IV, Verbindung IVa) 6,6-Dichlor-3-methoxy-5-oxo-hex-3-ensäuremethylester, von welchem sich der Gegenstand des Anspruchs 4 strukturell unterscheidet.

Verbindungen entsprechend Anspruch 4 sind in D2 und D3 nicht beschrieben.

Der Gegenstand des Anspruchs 4 ist somit neu (Artikel 33 (2) PCT).

4. Erfinderische Tätigkeit

4.1 Das Dokument D2 wird als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand des Anspruchs 1 angesehen.

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, ein alternatives Verfahren zur Herstellung von 6,6,6-Trihalo-3,5-dioxohexansäureestern bereitzustellen.

Die in Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung beruht aus folgenden Gründen auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT):

Das in D3 gezeigte Edukt (siehe 2.1) ist nicht halogeniert und hat zusätzlich eine 3-Acetylgruppe, welche aktivierend wirkt und im Laufe der Reaktion abgespalten wird. Es war für den Fachmann nicht naheliegend, eine solche Ringöffnung zur Lösung des gestellten Problems unter Verwednung von Pyranonen der Formel (III) entsprechend Anspruch 1 einzusetzen.

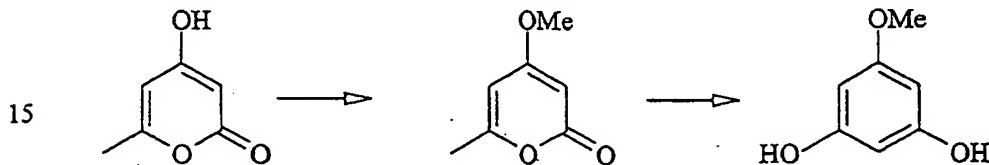
4.2 Das Verfahren nach Anspruch 2, welches durch Einsatz einer schwachen Säure nur zur letzten Vorstufe (Ib) des Zielproduktes (I) führt sowie die Edukte gemäß Anspruch 3 und die Zwischenprodukte (Ib) gemäß Anspruch 4 sind unmittelbar mit der erfinderischen Idee des Verfahrens nach Anspruch 1 verbunden und beruhen daher ebenfalls auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT).

Austauschseite 3

worin die Substituenten X jeweils unabhängig voneinander Fluor, Chlor oder Brom bedeuten, nach Umsetzung der Hydroxygruppe in eine Ethergruppe und nachfolgender Öffnung des Pyranringes mit einem Metallalkoholat abhängig von den weiteren Reaktionsbedingungen Verbindungen der Formel I oder deren Enoether der Formel Ib in guter Ausbeute liefern.

- 5 Das vorliegende Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass bei der Ringöffnung kein Massenverlust entsteht und die Zahl der im Grundgerüst enthaltenen Kohlenstoffatome erhalten bleibt.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist überraschend, da bekannt ist, dass sich 4-Hydroxypyran-2-on durch Umsetzung mit Natriummethanolat nicht in die offenkettige Tricarbonyl-
 10 verbindung überführen lässt, sondern gemäss untenstehender Reaktionsgleichung, zuerst an der Hydroxygruppe methyliert und anschliessend der Pyranonether in ein Phloroglucinderivat übergeführt wird (Effenberger, F. et al., *Chem. Ber.* 1984, 117, 3270-3279).



Die sich im erfindungsgemässen Verfahren ergebende Ringöffnung konnte somit nicht erwartet werden. Aus Tetsuro S. et al. ist die Bildung von 6-Tribromo-4-methoxy-pyran-2-on als unerwünschtes Nebenprodukt einer Bromierungsreaktion von 4-Methoxy-6-methyl-pyran-2-on mit N-Bromsuccinimid (NBS) in lediglich 5% Ausbeute bekannt.

20

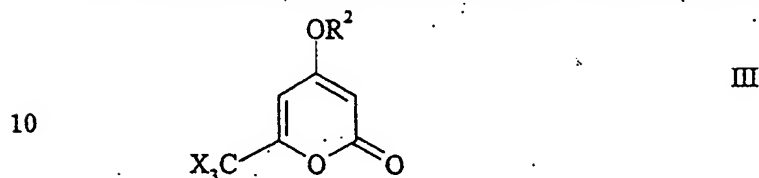
Die Ausgangsverbindungen der Formel II des erfindungsgemässen Verfahrens sind leicht zugänglich. So lässt sich beispielsweise 4-Hydroxy-6-trifluormethyl-pyran-2-on durch Umsetzen von Trifluoressigsäure mit Keten herstellen.

25 Unter Alkyl wird hier und im Folgenden insbesondere eine, gegebenenfalls mit Halogen substituierte, lineare oder gegebenenfalls verzweigte Gruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen verstanden, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, *n*-Butyl, Isobutyl, *sec*-Butyl, *tert*-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl.

30 Unter Cycloalkyl wird hier und im Folgenden insbesondere eine cyclische Gruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen verstanden, wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl.

bindung(en). Enolisiert werden können die Carbonylgruppen an C³ und/oder C⁵. Es können dabei jeweils eine Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen C²/C³, C³/C⁴, C⁴/C⁵ oder konjugierte Doppelbindungen zwischen C²/C³ und C⁴/C⁵ vorliegen, wobei die Doppelbindungen ausserdem in *E*- oder *Z*-Konfiguration vorliegen können. Die Enole liegen
 5 meist als Gemische mehrerer Formen vor.

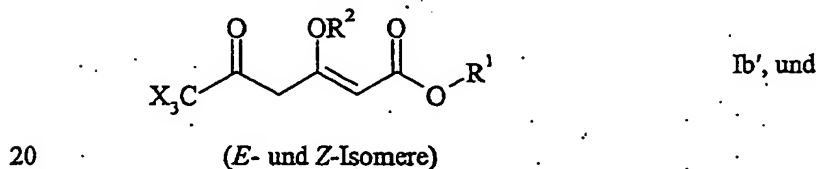
Von der Erfindung mit umfasst sind ebenfalls Verbindungen der Formel



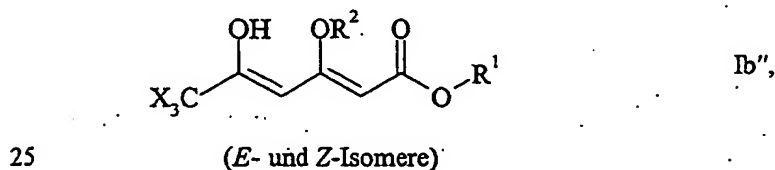
worin X jeweils unabhängig voneinander F, Cl oder Br bedeutet und worin R² Alkyl, Cycloalkyl, Allyl oder Benzyl ist, mit Ausnahme der Verbindung worin X Brom und R² Methyl ist.

15

Ebenfalls mit von der Erfindung umfasst sind Enolether der Formel



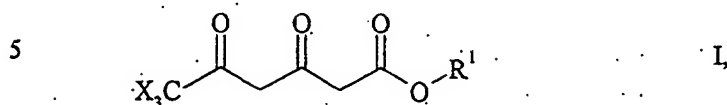
und deren Enole wie beispielsweise



30 worin X jeweils unabhängig voneinander F, Cl oder Br bedeutet, und worin R¹ Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl ist, sowie worin R² Alkyl, Cycloalkyl, Allyl oder Benzyl ist. Die Verbindungen der Formel Ib können, ebenso wie die vorstehend beschriebenen Verbindungen der Formel I, als *E*- und/oder *Z*-Isomere vorliegen. Abhängig von den äusseren Bedingungen kann allerdings nur noch die Carbonylgruppe an C⁵ enolisiert werden. Anzahl und Lage der resultierenden Doppelbindungen an C²/C³ und/oder C⁴/C⁵ entsprechen den *E*- und *Z*-Isomeren der Enole der Verbindungen der Formel I.

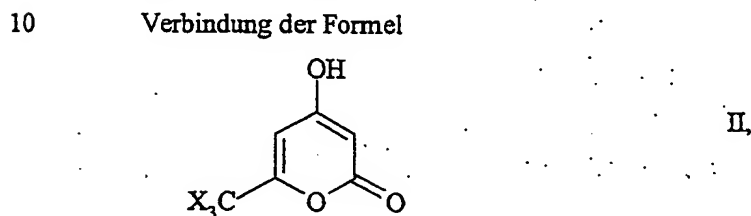
Ansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

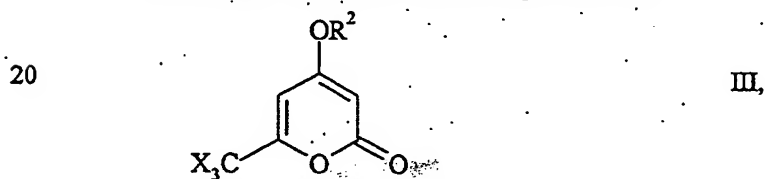


sowie deren Enolen und *E*- und *Z*-Isomeren

worin X jeweils unabhängig voneinander Fluor, Chlor oder Brom bedeutet und worin R^1 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl ist, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel



15 worin X die genannte Bedeutung hat, zunächst durch Reaktion der Hydroxygruppe mit einer Verbindung der Formel $(R^2O)_2SO_2$ oder einer Verbindung der Formel $Y-R^2$, worin Y Tosyl, Chlor, Brom oder Iod bedeutet und worin R^2 jeweils Alkyl, Cycloalkyl, Allyl oder Benzyl ist in eine Verbindung der Formel

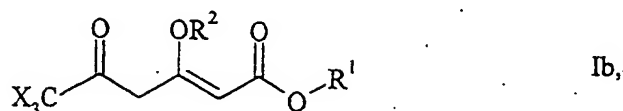


worin R^2 und X jeweils die oben genannte Bedeutung hat, übergeführt wird, und diese anschliessend durch Umsetzung mit einem Metallalkoholat der Formel $R^1O^- \frac{1}{n} M^{n+}$,

25 worin R^1 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl und M^{n+} ein Alkali- oder Erdalkalimetallkation und $n = 1$ oder 2 bedeutet, und weitere Behandlung mit einer starken Säure zu Verbindungen der Formel I und/oder deren Enole umgesetzt wird.

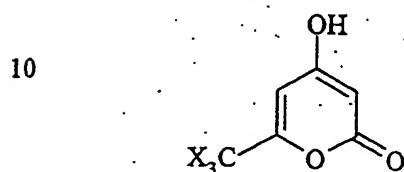
30

2. Verfahren zur Herstellung von Enolethern der Formel

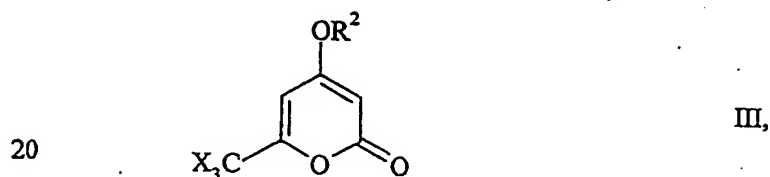


5 sowie deren Enole, und jeweils deren E- und Z-Isomere,

worin X jeweils unabhängig voneinander F, Cl oder Br und worin R¹ Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl, sowie R² Alkyl, Cycloalkyl, Allyl oder Benzyl ist, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel

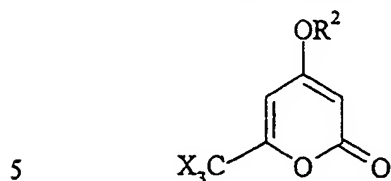


10 worin X die genannte Bedeutung hat, zunächst durch Reaktion der Hydroxygruppe mit einer Verbindung der Formel (R²O)₂SO₂ oder einer Verbindung der Formel Y-R², worin Y Tosyl, Chlor, Brom oder Iod bedeutet und worin R² jeweils die oben genannte Bedeutung hat in eine Verbindung der Formel



20 worin R² und X jeweils die oben genannte Bedeutung hat, übergeführt wird, und diese anschliessend durch Umsetzung mit einem Metallalkoholat der Formel R¹O⁻ $\frac{1}{n}$ Mⁿ⁺, worin R¹ Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl und Mⁿ⁺ ein Alkali- oder Erdalkalimetallkation und n = 1 oder 2 bedeutet, und gegebenenfalls weitere Behandlung mit einer schwachen Säure zu Enolethern der Formel Ib und/oder deren Enolen umgesetzt wird.

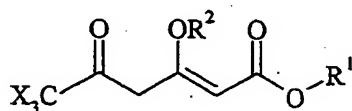
3. Verbindungen der Formel



III,

worin X jeweils unabhängig voneinander F, Cl oder Br bedeutet und worin R² Alkyl, Cycloalkyl, Allyl oder Benzyl ist, mit Ausnahme der Verbindung worin X Brom und R² Methyl ist.

10 4. Verbindungen der Formel



Ib,

sowie deren Enolen und E- und Z-Isomeren

15 worin X jeweils unabhängig voneinander Fluor, Chlor oder Brom bedeutet, und worin R¹ Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl ist, sowie worin R² Alkyl, Cycloalkyl, Allyl oder Benzyl ist.